

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/85715 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07D 401/00

16515 Oranienburg (DE). HABEREY, Martin [DE/DE];  
Steinstrasse 1, 12169 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05264

(74) Anwalt: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate In-  
tellectual Property, Patent & Trademark Dept., CH-4002  
Basel (CH).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
9. Mai 2001 (09.05.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,  
ZA, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 23 492.5 9. Mai 2000 (09.05.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von AT, US): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35,  
CH-4056 Basel (CH).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (nur für AT): NOVARTIS-ERFINDUNGEN  
VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT];  
Brunner Strasse 59, A-1230 Vienna (AT).

(72) Erfinder; und

Veröffentlicht:

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SEIDELMANN,  
Dieter [DE/DE]; Stierstrasse 14, 12159 Berlin (DE).  
KRÜGER, Martin [DE/DE]; Heerfurterweg 7A, 13465  
Berlin (DE). PETROV, Orlin [DE/DE]; Friedrichshall  
Str. 7B, 14199 Berlin (DE). HUTH, Andreas [DE/DE];  
Dammweg 113, 12437 Berlin (DE). THIARAUCH,  
Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, 14169 Berlin  
(DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Allerstrasse 7,

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AZA- AND POLYAZANTHRANYL AMIDES AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: AZA- UND POLYAZANTHRANYLAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to aza- and polyazanthranyl amides, to their use as medicaments for treating diseases caused  
by persistent angiogenesis and to their intermediate products for producing the aza- and polyazanthranyl amides.

(57) Zusammenfassung: Es werden Aza- und Polyazanthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von  
Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Aza- und  
Polyazanthranylamide beschrieben.



WO 01/85715 A2

# Aza- und Polyazanthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel

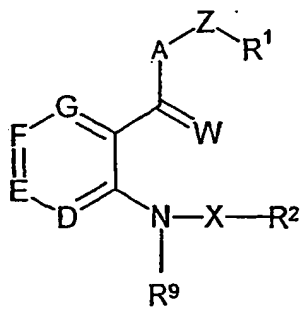
Die Erfindung betrifft substituierte Aza- und Polyazanthranylamide und deren  
5 Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch  
persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur  
Herstellung der Aza- und Polyazanthranylamide.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie  
10 Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,  
Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,  
Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne  
Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome,  
Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen,  
15 wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose  
und Verletzungen des Nervengewebes sein oder zu einer Verschlimmerung  
dieser Erkrankungen führen.

Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors kann zur Behandlung  
20 derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer  
Angiogenese und vaskularer permeabler Bedingungen, wie Tumor-  
Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch  
lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren  
gehemmt werden kann.

25 Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen  
Rezeptor induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß  
VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen  
wird.

30 Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

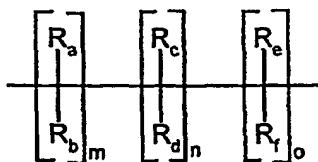


in der

- 5 A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,  
W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome  
oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,  
Z für eine Bindung, die Gruppe =NR<sup>10</sup> oder =N-,  
10 verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder die  
Gruppe

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie  
beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl,  
Pentyl, Isopentyl oder Hexyl zu verstehen, wobei C<sub>1-4</sub>-Alkylreste bevorzugt  
werden.

15



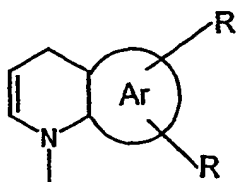
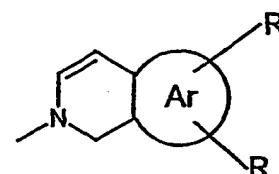
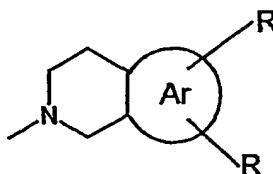
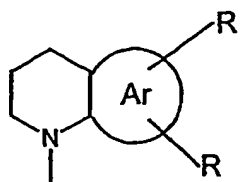
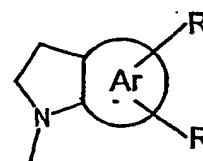
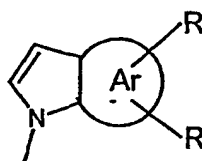
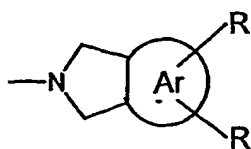
steht,

- m, n und o für 0 – 3 stehen,  
R<sub>a</sub>, R<sub>b</sub>, R<sub>c</sub>, R<sub>d</sub>, R<sub>e</sub>, R<sub>f</sub> unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor, C<sub>1-4</sub>  
20 Alkyl oder die Gruppe =NR<sup>10</sup> stehen und/ oder R<sub>a</sub>  
und/ oder R<sub>b</sub> mit R<sub>c</sub> und/ oder R<sub>d</sub> oder R<sub>c</sub> mit R<sub>e</sub> und/  
oder R<sub>f</sub> in eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei  
der Reste R<sub>a</sub>-R<sub>f</sub> eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen  
zu R<sup>1</sup> oder zu R<sup>7</sup> schließen können,

	$R^1$	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, Aralkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/oder NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C <sub>1-12</sub> -Alkyl oder C <sub>2-12</sub> -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/oder NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> substituiertes C <sub>3-10</sub> -Cycloalkyl oder C <sub>3-10</sub> -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, Aralkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
5		
10		
15	X	für C <sub>1-6</sub> -Alkyl steht,
	$R^2$	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -Alkoxy und/oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und N oder C-R <sup>3</sup> ,
20	E	N oder C-R <sup>4</sup> ,
	F	N oder C-R <sup>5</sup> und
	G	N oder C-R <sup>6</sup> bedeuten, wobei
25	$R^3, R^4, R^5$ und $R^6$	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -Carboxyalkyl stehen,
	$R^7$	für Wasserstoff oder C <sub>1-6</sub> -Alkyl steht oder mit R <sub>a</sub> -R <sub>f</sub> von Z oder zu R <sup>1</sup> eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
30	$R^8, R^9$ und $R^{10}$ $R^{11}$ und $R^{12}$	für Wasserstoff oder C <sub>1-6</sub> -Alkyl stehen und für Wasserstoff, C <sub>1-6</sub> -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann,

- bedeuten, wobei, wenn  $D = N$  ist, E, F und G nicht gleichzeitig  $C-R^4$ ,  $C-R^5$  oder  $C-R^6$  oder D, E, F und G nicht gleichzeitig  $C-R^3$ ,  $C-R^4$ ,  $C-R^5$  oder  $C-R^6$  sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die persistente Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein
- 5 Ausbreiten von Tumoren verhindern.

Falls  $R^7$  eine Brücke zu  $R^1$  bildet, entstehen Heterocyclen, an die  $R^1$  ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:



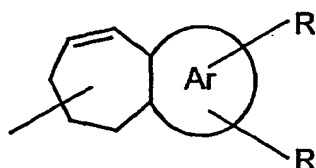
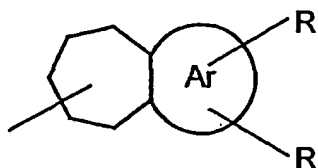
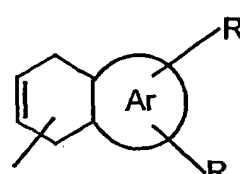
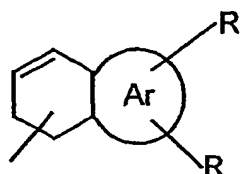
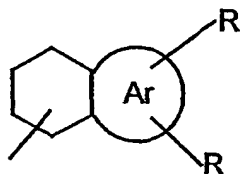
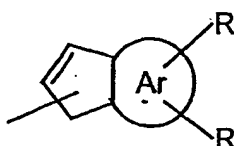
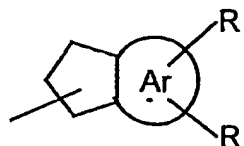
10

- Stellen  $R_a$ ,  $R_b$ ,  $R_c$ ,  $R_d$ ,  $R_e$ ,  $R_f$  unabhängig voneinander Wasserstoff oder  $C_{1-4}$  Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.
- Bilden  $R_a$  und/ oder  $R_b$  mit  $R_c$  und/ oder  $R_d$  oder  $R_c$  und/ oder  $R_d$  mit  $R_e$  und/ oder
- 15  $R_f$  eine Bindung, so steht Z für in Alkenyl- oder Alkynylkette.

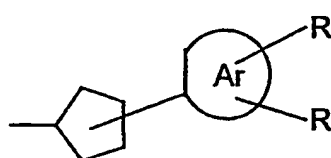
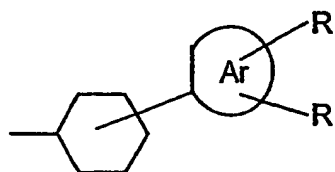
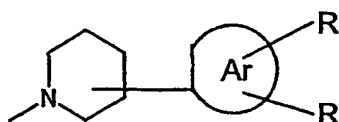
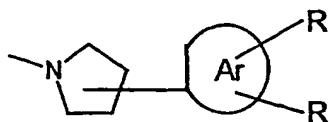
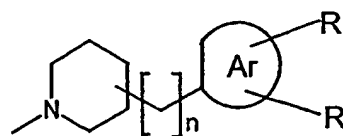
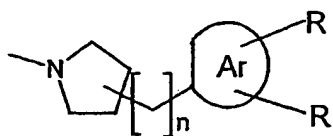
Bilden  $R_a - R_f$  eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

Bilden bis zu zwei der Reste  $R_a$ - $R_f$  eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu  $R^1$  aus, so ist Z zusammen mit  $R^1$  ein benzo- oder hetaryl-kondensiertes (Ar) Cycloalkyl.

5 Beispielsweise seien genannt:



Schließt einer der Reste  $R_a$  -  $R_f$  zu  $R^7$  eine Brücke, so bildet sich ein  
 10 Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von  $R^1$  getrennt sein kann.  
 Beispielsweise seien genannt:



Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert.-  
 5 Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder  
 10 Cyclodecyl, aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe, wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen,  
 15 wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

10 Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

15 Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Hydroxy, Halogen, C<sub>1-4</sub>-Alkoxy, mit C<sub>1-4</sub>-Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-4</sub>-Alkyl.

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

25 Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a., sowie deren Isomeren und Salze.

30 Von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,



	W	für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR <sup>8</sup> steht,
	Z	für eine Bindung steht,
	R <sup>1</sup>	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
5		Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, Aralkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/ oder NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C <sub>1-12</sub> -Alkyl oder C <sub>2-12</sub> -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/ oder NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> substituiertes C <sub>3-10</sub> -Cycloalkyl oder
10		C <sub>3-10</sub> -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, Aralkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
15	X	für C <sub>1-6</sub> -Alkyl steht,
	R <sup>2</sup>	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und
20	D	N oder C-R <sup>3</sup> ,
	E	N oder C-R <sup>4</sup> ,
	F	N oder C-R <sup>5</sup> und
	G	N oder C-R <sup>6</sup> bedeuten, wobei
25	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup>	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -Carboxyalkyl stehen,
	R <sup>7</sup>	für Wasserstoff oder C <sub>1-6</sub> -Alkyl steht,
	R <sup>8</sup> und R <sup>9</sup> und	für Wasserstoff oder C <sub>1-6</sub> -Alkyl stehen und
30	R <sup>11</sup> und R <sup>12</sup>	für Wasserstoff, C <sub>1-6</sub> -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, bedeuten, wobei, wenn D = N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R <sup>4</sup> , C-R <sup>5</sup> oder C-R <sup>6</sup> oder D, E, F

und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

5 Als besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeiner Formel I erwiesen, in der

	A	für die Gruppe =NR <sup>7</sup> steht,
	W	für Sauerstoff steht,
	Z	für eine Bindung steht,
10	R <sup>1</sup>	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, Aryloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/ oder NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C <sub>1-12</sub> -Alkyl oder C <sub>2-12</sub> -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/ oder NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> substituiertes C <sub>3-10</sub> -Cycloalkyl oder C <sub>3-10</sub> -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, Aryloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
15	X	für C <sub>1-6</sub> -Alkyl steht,
	R <sup>2</sup>	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und
25	D	N oder C-R <sup>3</sup> ,
	E	N oder C-R <sup>4</sup> ,
	F	N oder C-R <sup>5</sup> und
30	G	N oder C-R <sup>6</sup> bedeuten, wobei
	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup>	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -Carboxyalkyl stehen,

- $R^7$  für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl steht,  
 $R^9$  für Wasserstoff oder  $C_{1-6}$ -Alkyl steht und  
 $R^{11}$  und  $R^{12}$  für Wasserstoff,  $C_{1-6}$ -Alkyl stehen oder einen Ring  
 bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann,  
 5 bedeuten, wobei, wenn  $D = N$  ist, E, F und G nicht  
 gleichzeitig  $C-R^4$ ,  $C-R^5$  oder  $C-R^6$  oder D, E, F und G nicht gleichzeitig  $C-R^3$ ,  
 $C-R^4$ ,  $C-R^5$  oder  $C-R^6$  sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.
- Insbesondere gut wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I,  
 10 in der
- $A$  für die Gruppe  $=NR^7$  steht,  
 $W$  für Sauerstoff steht,  
 $Z$  für eine Bindung steht,  
 $R^1$  für gegebenenfalls unabhängig voneinander, ein-  
 15 oder mehrfach mit Halogen, Trifluormethyl, Methoxy  
 und/ oder  $C_{1-4}$  Alkyl substituiertes Phenyl, Chinolyl,  
 Isochinolyl, Indazolyl oder  $C_{5-6}$  Cycloalkyl steht,  
 $X$  für  $C_{1-6}$ -Alkyl steht,  
 $R^2$  Pyridyl und  
 20  $D$  N oder  $C-R^3$ ,  
 $E$  N oder  $C-R^4$ ,  
 $F$  N oder  $C-R^5$  und  
 $G$  N oder  $C-R^6$  bedeuten, wobei  
 $R^3, R^4, R^5$  und  $R^6$  für Wasserstoff stehen und  
 25  $R^7$  und  $R^9$  für Wasserstoff stehen,  
 bedeuten, wobei, wenn  $D = N$  ist, E, F und G nicht gleichzeitig  $C-R^4$ ,  $C-R^5$   
 oder  $C-R^6$ , oder D, E, F und G nicht gleichzeitig  $C-R^3$ ,  $C-R^4$ ,  $C-R^5$  oder  
 $C-R^6$  sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h.  
 bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente  
 Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum  
 und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder, falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und

5 Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils

10 eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von

15 solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

20 Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur

25 Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie

30 diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetisch Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathisch Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,

mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den  
5 erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen erleichtert.

10

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls  
15 Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,  
20 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und  
25 Verletzungen des Nervengewebes.

Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete  
30 pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten,

Dragees, Suppositionen, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel in Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.

5

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

10

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

15 Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff und bei Bedarf ein Geschmacksstoff beigefügt ist.

20

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende

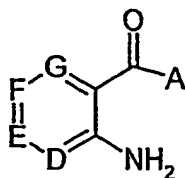
25 Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

30

a) eine Verbindung der Formel II



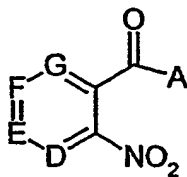
II

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A  $\text{OR}^{13}$  ist, wobei  $\text{R}^{13}$  Wasserstoff oder  $\text{C}_{1-4}$ -Alkyl oder  $\text{C}_{1-4}$ -Acyl zuerst das Amin alkyliert und dann COA in ein Amid überführt, oder  $\text{NH}_2$  in Halogen überführt, A in ein Amid überführt und Halogen in das entsprechende Amin überführt.

oder

b) eine Verbindung der Formel III

10

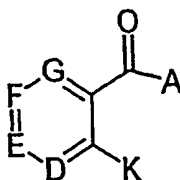


III

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A Halogen oder  $\text{OR}^{13}$  ist, wobei  $\text{R}^{13}$  Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, COA in ein Amid überführt, die Nitrogruppe zum Amin reduziert und dann alkyliert.

oder

c) eine Verbindung der Formel IV



## IV

worin D bis G die obige Bedeutung haben und K Hydroxy oder Halogen bedeutet und A Halogen oder  $OR^{13}$  ist, wobei  $R^{13}$  Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, K in ein Amin überführt, COA in ein Amid überführt oder,  
 5 wenn K Hydroxy bedeutet, es in Halogen überführt und dann wie oben weiterverfährt.

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen Fällen vertauscht werden.

- 10 Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.  
 Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von  $0^{\circ}C$  bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei  
 15 Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

- 20 Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit  
 25 vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201, oder BTU, bei Temperaturen zwischen  $0^{\circ}C$  und dem Siedepunkt des Lösungsmittels mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, das Säurechlorid, das



Imidazolid oder das Azid eingesetzt werden. Bei Umsetzungen des Säurechlorids ist als Lösungsmittel Dimethylacetamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80-100°C bevorzugt.

5

Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

10

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. 87, 229,1978 oder durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ganz ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.

15

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden.

20

Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol, Eisen/ Ammoniak etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

30

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann nach üblichen Methoden - beispielsweise mit Alkylhalogeniden - oder nach der Mitsunobo Variante durch Umsetzung mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise

- Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester alkyliert werden. Man kann auch das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum
- 5 Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447;
- 10 Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043]. Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.
- 15 Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen -100 °C bis
- 20 zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei -78 °C behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen. Bei Benzyläthern gelingt die Spaltung auch mit starken Säuren wie zum Beispiel
- 25 Trifluoressigsäure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt.
- Die Umwandlung einer Hydroxygruppe, die ortho- oder paraständig zu einem Stickstoff eines 6-Ringhetaryls steht, in Halogen, kann beispielsweise durch Umsetzen mit anorganischen Säurehalogeniden wie zum Beispiel
- 30 Phosphoroxychlorid, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Säurehalogenids durchgeführt werden.

Die Substitution eines Halogens, Tosylates, Triflates oder Nonaflates, die ortho oder para zu einem Stickstoff in einem 6-gliedrigen Heteroaromaten stehen, gelingt durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Xylol oder in polaren Lösungsmitteln wie N-Methylpyrrolidon oder Dimethylacetamid bei Temperaturen von 60-170°C. Es ist  
5 aber auch Erhitzen ohne Lösungsmittel möglich. Der Zusatz einer Hilfsbase wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat oder der Zusatz von Kupfer und/oder Kupferoxid kann vorteilhaft sein. Auch eine Palladium-katalysierte Umsetzung ist möglich.

10

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder  
15 Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der  
20 Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

25 Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. 76,1996,59-62 durch Diazotierung i.G. von HFXPyridin und anschließende Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid.

30

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, jede Form von Chromatographie oder Salzbildung in die

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß  
5 einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier  
10 beschriebenen Verfahren herstellbar.

Die beschriebenen Zwischenverbindungen sind besonders zur Herstellung der erfindungsgemäßen Aza- und Polyazanthranylamide geeignet.

15 Diese Zwischenverbindungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Die Zwischenprodukte sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis,  
20 Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie  
25 Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

### Herstellung der Zwischenprodukte

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Zwischenprodukte, die zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besonders geeignet sind, ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

#### A. 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester

10

4g (29mMol) 3-Aminopyridin-2-carbonsäure wird in einem Gemisch aus 58ml Methanol und 200ml Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt und bei Raumtemperatur tropfenweise mit 21,7ml (43,4mMol) einer 2-M Lösung von Trimethylsilyldiazomethan in Hexan versetzt. Nach 2h Rühren bei Raumtemperatur wird am Vakuum eingengt, der Rückstand in 100ml 1-N-Natronlauge aufgenommen und dreimal mit je 100ml Essigester extrahiert. Die gesammelte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Man erhält 2,27g 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester.

20

#### B. N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin)-2-carbonsäureamid

215mg (1,4mMol) 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester werden in 15ml Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss vorgelegt und nacheinander mit 224mg (1,55mMol) 3-Aminoisochinolin und 0,78ml einer Trimethylaluminiumlösung (2,5M in Toluol) versetzt. Anschliessend wird 2h bei 120°C Badtemperatur gerührt. Nach Abkühlen wird mit 30ml einer gesättigten Natriumcarbonatlösung versetzt, und dreimal mit je 30ml Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird mit Essigester/Hexan ausgerührt. Man erhält 211mg (56% d.Th.) N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin)-2-carbonsäureamid.

**C. 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester**

- 5,85 g käuflicher 4-Hydroxypyrimidin-5-carbonsäuremethylester werden mit 5,3 ml Triethylamin und 38 ml Phosphoroxychlorid versetzt und 3 Stunden bei 140 °C gerührt. Die Mischung wird zur Trockene eingedampft und mit 100 ml Toluol versetzt. Bei Raumtemperatur werden 19,2 ml 4-Aminomethylpyridin zugetropft und die Mischung anschließend 1 Stunde bei 130 °C gerührt. Der Feststoff wird abgesaugt und dreimal mit je 250 ml Toluol gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt, durch Säulenchromatographie gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält 4,9 g (53% d.Th.) 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester.
- Schmp.: 111-112 °C

**D. 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester**

1. 4,0 g 3-Aminopyrazin-2-carbonsäuremethylester werden in einer Mischung aus 26 ml konzentrierter Salzsäure und 26 ml Wasser gelöst. Bei <5° C wird eine Lösung von 1,99 g Natriumnitrit in 21,5 ml Wasser dazugetropft. Diese Lösung wird langsam zu 43 ml einer gesättigten Lösung von Natriumchlorid in Wasser dazugetropft. Nach 15 Minuten wird mit festem Natriumhydrogenkarbonat neutralisiert, mit Wasser verdünnt und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Extrakte werden über Natriumkarbonat getrocknet und eingeeengt. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat) erhält man 1,71 g (38% d.Th.) 3-Chlor-pyrazin-2-carbonsäuremethylester.
- Schmp.: 30 °C
2. 0,80 g 3-Chlor-pyrazin-2-carbonsäuremethylester werden in 10 ml 2-Propanol gelöst und mit 0,47 ml 4-Aminomethylpyridin versetzt. Die Mischung wird 24 Stunden am Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie (Methylenchlorid/Methanol) gereinigt. Man erhält 975 mg (44% d.Th.)

3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester.

Schmp.: 95 °C

5    **E. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester**

302mg (2,2mMol) 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester werden in 13ml Methanol mit 0,05ml Eisessig und 374mg (3,5mMol) 4-Pyridincarbaldehyd versetzt und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden unter  
10    Eisbadkühlung 228mg (3,6mMol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird einrotiert, der Rückstand in 25ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 25ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=10:1 als  
15    Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen der entsprechenden Fraktionen erhält man 130mg (17% d.Th) 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester.

20    **F. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure**

3g (12,4mMol) 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester werden in 50ml Ethanol mit 15ml 1-N Natronlauge versetzt und 2h auf 100°C Badtemperatur erwärmt. Nach Abdestillieren des Ethanols wird mit Wasser  
25    verdünnt und einmal mit Essigester extrahiert. Es wird dann mit 3-N salzsäure neutral gestellt und das ausgefallene Produkt abgesaugt. Man erhält 1,5g 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

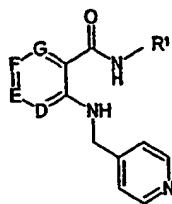
5

### Beispiel 1.0

#### Herstellung von N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid

- 10 190mg (0,72mMol) N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin)-2-carbonsäureamid werden in 13ml Methanol mit 0,05ml Eisessig und 123mg (1,15mMol) 4-Pyridincarbaldehyd versetzt und 24h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden unter Eisbadkühlung 72mg (1,15mMol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und
- 15 25ml Wasser aufgenommen und dreimal mit je 25ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=95:5 als Elutionsmittel chromatographiert. Nach Zusammenfassen der entsprechenden Fraktionen erhält man 43mg (17% d.Th.) N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-
- 20 pyridin-2-carbonsäureamid vom Schmelzpunkt 167,9 °C.

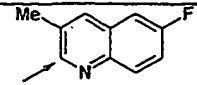
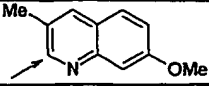
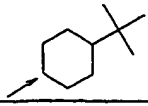
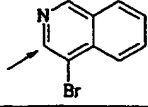
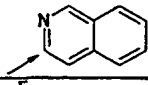
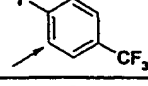
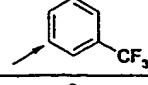
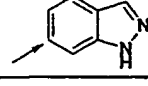
In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:



25

Beispiel	R <sup>1</sup>	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
1.1		CH	CH	CH	N	
1.2		CH	CH	CH	N	



B ispiel	R <sup>1</sup>	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
1.3		CH	CH	CH	N	
1.4		CH	CH	CH	N	
1.5		CH	CH	CH	N	
1.6		CH	CH	CH	N	
1.7		CH	N	CH	CH	
1.8		CH	N	CH	CH	
1.9		CH	N	CH	CH	
2.0		CH	N	CH	CH	

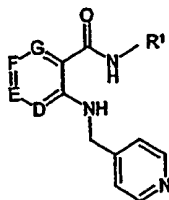
## Beispiel 2.0

### Herstellung von N-Isochinolin-3-yl-4-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäureamid

5

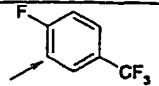
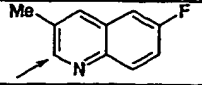
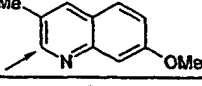
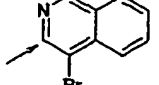
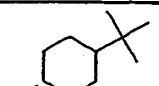
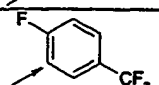
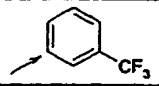
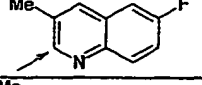
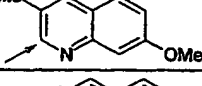
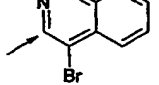
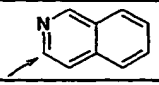
- 216 mg 3-Aminoisochinolin werden unter Stickstoff und Eiskühlung in 10 ml Toluol vorgelegt. 0,65 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol werden dazugetropft und die Mischung 10 Minuten gerührt. Dann werden 318 mg 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester
- 10 dazugegeben und die Mischung 3,5 Stunden auf 120 °C erhitzt. Nach Zugabe von 0,2 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol wird weitere 7 Stunden auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung zu einer Lösung von 144 mg 3-Aminoisochinolin in 0,65 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol hinzugegeben und
- 15 nochmals 7 Stunden auf 120 °C erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Die Mischung wird mehrmals mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wird durch Säulenchromatographie gereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält
- 20 129 mg (24% d.Th.) N-Isochinolin-3-yl-4-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäureamid. Schmp.: 218-220 °C.

In analoger Weise werden hergestellt:



25

Beispiel	R <sup>1</sup>	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
2.1		N	CH	N	CH	199-200

B ispiel	R <sup>1</sup>	D	E	F	G	Schmelzpunkt °C
2.2		N	CH	N	CH	
2.3		N	CH	N	CH	
2.4		N	CH	N	CH	
2.5		N	CH	N	CH	
2.6		N	CH	N	CH	
2.7		CH	CH	N	CH	
2.8		CH	CH	N	CH	
2.9		CH	CH	N	CH	
2.10		CH	CH	N	CH	
2.11		CH	CH	N	CH	
2.12		CH	CH	N	CH	

Herstellung von N-Isochinolin-3-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrazin-  
2-carbonsäureamid

5

288 mg 3-Aminoisochinolin werden unter Stickstoff und Eiskühlung in 10 ml Toluol vorgelegt. 1 ml einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol wird dazugetropft und die Mischung 10 Minuten gerührt. Dann werden 244 mg 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester dazugegeben und

10 die Mischung 4 Stunden auf 120 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und über Celite abgesaugt. Das Filtrat wird eingeeengt und durch Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat) gereinigt. Man erhält 150 mg (42% d.Th.) N-Isochinolin-3-yl-

15 3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäureamid. Schmp.: 139 °C.

**Beispi 14.0****Herstellung von N-Indazol-5-yl-3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid**

5

229mg (1mMol) 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure werden in 10ml Dimethylformamid mit 280mg (1mMol) 5-Aminoindazol, 253mg (2,5mMol) N-Methylmorpholin und 456mg(1,2mMol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) 3Stunden unter Argon und

10 Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur geführt. Es wird dann mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und mit Essigester extrahiert. Die Essigesterphase wird getrocknet, filtiert und eingeeengt. Nach Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=10:1 als Elutionsmittel erhält man 100mg (27% d.Th.) N-Indazol-5-yl-3-[(4-

15 pyridyl)methyl]amino-pyridin-2-carbonsäureamid

## Für di Versuch b nötig Lösungen

### Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

5 Stammlösung B:  $\gamma$ -33P-ATP 1mCi/ 100 $\mu$ l

Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

### Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM

10 Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10  $\mu$ M Natriumvanadiumoxid

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

## 5 Anwendungsbeispiel 1

Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

- 10 In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl
- 15 Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird
- 20 mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

Die IC50-Werte bestimmen sich aus der InhibitorKonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

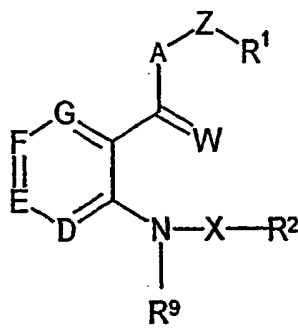
25

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC50 in µM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel-Nr.	VEGFR II (KDR, nM)
2.0	100
2.1	200

# **Patentanspruch**

## **1. Verbindungen der allgemeinen Formel I**



5

in der

A

für die Gruppe  $=NR^7$  steht,

W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei

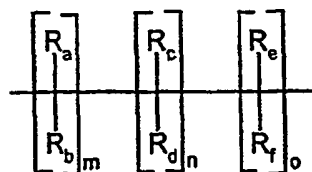
10

Wasserstoffatome oder die Gruppe  $=NR^8$  steht,

Z

für eine Bindung, die Gruppe  $=NR^{10}$  oder  $=N-$ , verzweigtes oder unverzweigtes  $C_{1-12}$ -Alkyl oder die Gruppe

15



steht,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor,  $C_{1-4}$  Alkyl oder die Gruppe  $=NR^{10}$  stehen und/ oder  $R_a$  und/ oder  $R_b$  mit  $R_c$  und/ oder  $R_d$  oder  $R_c$  mit  $R_e$  und/ oder  $R_f$  eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der Reste  $R_a-$ 

20



		R <sub>f</sub> eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R <sup>1</sup> oder zu R <sup>7</sup> schließen können,
	R <sup>1</sup>	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
5		Halogen, Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, Aralkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/ oder NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C <sub>1-12</sub> -Alkyl oder C <sub>2-12</sub> -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/ oder NR <sup>11</sup> R <sup>12</sup>
10		substituiertes C <sub>3-10</sub> -Cycloalkyl oder C <sub>3-10</sub> -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyloxy, Aralkyloxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl und/ oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
15	X	für C <sub>1-6</sub> -Alkyl steht,
	R <sup>2</sup>	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -Alkoxy und/ oder Hydroxy, substituiertes
20		monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und
	D	N oder C-R <sup>3</sup> ,
	E	N oder C-R <sup>4</sup> ,
	F	N oder C-R <sup>5</sup> und
25	G	N oder C-R <sup>6</sup> bedeuten, wobei
	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> und R <sup>6</sup>	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C <sub>1-6</sub> -Alkoxy, C <sub>1-6</sub> -Alkyl, C <sub>1-6</sub> -Carboxyalkyl stehen,
30	R <sup>7</sup>	für Wasserstoff oder C <sub>1-6</sub> -Alkyl steht oder mit R <sub>a</sub> -R <sub>f</sub> von Z oder zu R <sup>1</sup> eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
	R <sup>8</sup> , R <sup>9</sup> und R <sup>10</sup>	für Wasserstoff oder C <sub>1-6</sub> -Alkyl stehen und

Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom  
enthalten kann,

bedeuten, wobei, wenn D = N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup>  
oder C-R<sup>6</sup> oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder  
C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der
- in der
- A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,
- W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome  
oder die Gruppe =NR<sup>8</sup> steht,
- Z für eine Bindung steht,
- 15 R<sup>1</sup> für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,  
Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/  
oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes verzweigtes oder  
unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-Alkyl oder C<sub>2-12</sub>-Alkenyl; oder  
gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen  
Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/ oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>  
20 substituiertes C<sub>3-10</sub>-Cycloalkyl oder C<sub>3-10</sub>-  
Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder  
mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy,  
Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit  
Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Aryl  
oder Hetaryl steht,
- 25 X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,
- R<sup>2</sup> unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder  
mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy und/  
oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl,  
30 bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und
- D N oder C-R<sup>3</sup>,
- E N oder C-R<sup>4</sup>,

- F N oder C-R<sup>5</sup> und  
 G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder  
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen  
 substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-  
 Carboxyalkyl stehen,  
 R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,  
 R<sup>8</sup> und R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen und  
 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen oder einen Ring  
 bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann,  
 bedeuten, wobei, wenn D = N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup>  
 oder C-R<sup>6</sup> oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder  
 C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.
3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und  
 2, in der  
 in der  
 A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,  
 W für Sauerstoff steht,  
 Z für eine Bindung steht,  
 R<sup>1</sup> für gegebenenfalls unabhängig voneinander ein- oder  
 mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy,  
 Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/ oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>  
 substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C<sub>1-12</sub>-  
 Alkyl oder C<sub>2-12</sub>-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein-  
 oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy,  
 C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/ oder NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> substituiertes C<sub>3-10</sub>-  
 Cycloalkyl oder C<sub>3-10</sub>-Cycloalkenyl; oder  
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,  
 Hydroxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyloxy, Aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl und/  
 oder ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes  
 C<sub>1-6</sub>-Alkyl substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,

- X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,  
 R<sup>2</sup> unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Alkoxy und/oder Hydroxy, substituiertes monocyclisches Aryl, bicyclisches Aryl oder Heteroaryl bedeutet und  
 5 D N oder C-R<sup>3</sup>,  
 E N oder C-R<sup>4</sup>,  
 F N oder C-R<sup>5</sup> und  
 G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei  
 10 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C<sub>1-6</sub>-Alkoxy, C<sub>1-6</sub>-Alkyl, C<sub>1-6</sub>-Carboxyalkyl stehen,  
 R<sup>7</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,  
 15 R<sup>9</sup> für Wasserstoff oder C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht und  
 R<sup>11</sup> und R<sup>12</sup> für Wasserstoff, C<sub>1-6</sub>-Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann,  
 bedeuten, wobei, wenn D = N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder C-R<sup>6</sup> oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder  
 20 C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3,

in der

- 25 A für die Gruppe =NR<sup>7</sup> steht,  
 W für Sauerstoff steht,  
 Z für eine Bindung steht,  
 R<sup>1</sup> für gegebenenfalls unabhängig voneinander, ein- oder mehrfach mit Halogen, Trifluormethyl, Methoxy und/oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl substituiertes Phenyl, Chinolyl, Isochinolyl, Indazolyl oder C<sub>5-6</sub>-Cycloalkyl steht,  
 30 X für C<sub>1-6</sub>-Alkyl steht,  
 R<sup>2</sup> Pyridyl und  
 D N oder C-R<sup>3</sup>,

E N oder C-R<sup>4</sup>,  
 F N oder C-R<sup>5</sup> und  
 G N oder C-R<sup>6</sup> bedeuten, wobei  
 R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> für Wasserstoff stehen und  
 5 R<sup>7</sup> und R<sup>9</sup> für Wasserstoff stehen,  
 bedeuten, wobei, wenn D = N ist, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup>  
 oder C-R<sup>6</sup>, oder D, E, F und G nicht gleichzeitig C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> oder  
 C-R<sup>6</sup> sein dürfen, sowie deren Isomeren und Salze.

10

5. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den  
 Ansprüchen 1 bis 4, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung  
 von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis,  
 Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische  
 15 Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie  
 Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose,  
 thrombische mikroangiopatische Syndrome,  
 Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische  
 Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative  
 20 Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur  
 Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-  
 bedingter Ödeme.

25 6. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den  
 Ansprüchen 1 bis 4.

7. Arzneimittel gemäß Anspruch 6, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis,  
 Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,  
 30 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres  
 Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische  
 Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische  
 Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie,

fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

5

8. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.

10 9. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

10. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 in Form eines pharmazeutischen Präparats für die  
15 enteral, parenterale und orale Applikation.

11. Zwischenverbindungen

- 20 A. 3-Aminopyridin-2-carbonsäuremethylester,  
B. N-Isochinolin-3-yl(3-aminopyridin-2-carbonsäureamid,  
C. 4-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrimidin-5-carbonsäuremethylester,  
D. 3-[(4-Pyridyl)methyl]amino-pyrazin-2-carbonsäuremethylester,  
E. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäuremethylester,  
F. 3-Pyridylmethylaminopyridin-2-carbonsäure,  
25 zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

12. Verbindungen Anspruch 11, zur Herstellung eines Arzneimittels zur  
30 Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome,

Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische  
Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative  
Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur  
Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-  
5 bedingter Ödeme.

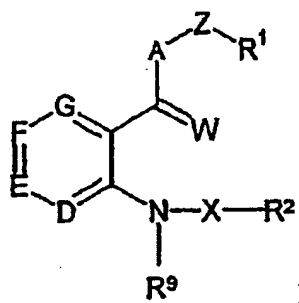




**AZA- AND POLYAZANTHRANYL AMIDES AND THEIR USE AS MEDICAMENTS**

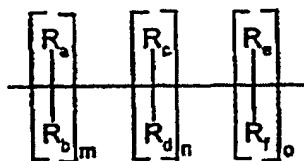
**Patent Claims**

1. Compounds of the general formula I



in which

- A stands for the group  $=NR^7$ ,  
W stands for oxygen, sulfur, two hydrogen atoms or the group  $=NR^8$ ,  
Z stands for a bond, the group  $=NR^{10}$  or  $=N-$ , branched or unbranched  $C_{1-12}$ -alkyl or the group



- m, n and o stand for 0–3,  
 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f$  stand, independent of each other, for hydrogen, fluorine,  $C_{1-4}$ -alkyl or the group  $=NR^{10}$  and/or  $R_a$  and/or  $R_b$  can form a bond with  $R_c$  and/or  $R_d$  or  $R_c$  with  $R_e$  and/or  $R_f$ , or up to two of the groups  $R_a-R_f$  can cross-link with, respectively, up to 3 C-atoms to  $R^1$  or to  $R^7$ .

$R^1$  stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-,  $C_{1-6}$ -alkyloxy-, aralkyloxy-,  $C_{1-6}$ -alkyl- and/or  $NR^{11}R^{12}$ -substituted, branched or unbranched  $C_{1-12}$ -alkyl or  $C_{2-12}$ -alkenyl or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-,  $C_{1-6}$ -alkyloxy-,  $C_{1-6}$ -alkyl- and/or  $NR^{11}R^{12}$ -substituted  $C_{3-10}$ -cycloalkyl or  $C_{3-10}$ -cycloalkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydrogen-,  $C_{1-6}$ -alkyloxy-, aralkyloxy,  $C_{1-6}$ -alkyl-, and/or mono- or poly- halogen-  $C_{1-6}$ -alkyl-substituted substituted aryl or heteroaryl,

X stands for  $C_{1-6}$  alkyl,

$R^2$  means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-,  $C_{1-6}$ -alkyl-,  $C_{1-6}$ -alkoxy- and/or hydroxy, substituted monocyclic aryl, bicyclic aryl or heteroaryl and

D N or  $C-R^3$ ,

E N or  $C-R^4$ ,

F N or  $C-R^5$  and

G N or  $C-R^6$ , in which case

$R^3, R^4, R^5$  and  $R^6$  stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted  $C_{1-6}$ -alkyloxy,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -carboxyalkyl,

$R^7$  stands for hydrogen or  $C_{1-6}$  alkyl or with  $R_a-R_f$  cross-links from Z or to  $R^1$  with up to 3 ring members,

$R^8, R^9$ , and  $R^{10}$  stand for hydrogen or  $C_{1-6}$ -alkyl and

$R^{11}$  and  $R^{12}$  stand for hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl or form a ring, which can contain a further heteroatom,

in which case, if D is =N, E, F and G may not be simultaneously  $C-R^4$ ,  $C-R^5$  or  $C-R^6$  or D, E, F and G may not be simultaneously  $C-R^3$ ,  $C-R^4$ ,  $C-R^5$  or  $C-R^6$ , as well as their isomers and salts.

## 2. Compounds of the general formula I

in which

A stands for the group = $NR^7$ ,

W stands for oxygen, sulfur, two hydrogen atoms or the group = $NR^8$ ,

- Z stands for a bond,
- R<sup>1</sup> stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-, aralkyloxy-, C<sub>1-6</sub>-alkyl- and/or NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-substituted, branched or unbranched C<sub>1-12</sub>-alkyl or C<sub>2-12</sub>-alkenyl or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-, C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-, C<sub>1-6</sub>-alkyl- and/or NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>-substituted C<sub>3-10</sub>-cycloalkyl or C<sub>3-10</sub>-cycloalkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydrogen-, C<sub>1-6</sub>-alkyloxy-, aralkyloxy, C<sub>1-6</sub>-alkyl-, and/or mono- or poly- halogen- C<sub>1-6</sub>-alkyl-substituted substituted aryl or heteroaryl,
- X stands for C<sub>1-6</sub> alkyl,
- R<sup>2</sup> means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-, C<sub>1-6</sub>-alkyl-, C<sub>1-6</sub>-alkoxy- and/or hydroxy, substituted monocyclic aryl, bicyclic aryl or heteroaryl and
- D N or C-R<sup>3</sup>,
- E N or C-R<sup>4</sup>,
- F N or C-R<sup>5</sup> and
- G N or C-R<sup>6</sup>, in which case
- R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> and R<sup>6</sup> stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted C<sub>1-6</sub>-alkyloxy, C<sub>1-6</sub>-alkyl, C<sub>1-6</sub>-carboxyalkyl,
- R<sup>7</sup> stands for hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl,
- R<sup>8</sup> and R<sup>9</sup> stand for hydrogen or C<sub>1-6</sub> alkyl and
- R<sup>11</sup> and R<sup>12</sup> stand for hydrogen, C<sub>1-6</sub> alkyl or form a ring, which can contain a further heteroatom,

in which case, if D is =N, E, F and G may not be simultaneously C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> or C-R<sup>6</sup> or D, E, F and G may not be simultaneously C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> or C-R<sup>6</sup>, as well as their isomers and salts.

3. Compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 and 2, in which

- A stands for the group =NR<sup>7</sup>,
- W stands for oxygen,
- Z stands for a bond

$R^1$  stands for, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-,  $C_{1-6}$ -alkyloxy-, aralkyloxy-,  $C_{1-6}$ -alkyl- and/or  $NR^{11}R^{12}$ -substituted, branched or unbranched  $C_{1-12}$ -alkyl or  $C_{2-12}$ -alkenyl or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydroxy-,  $C_{1-6}$ -alkyloxy-,  $C_{1-6}$ -alkyl- and/or  $NR^{11}R^{12}$ -substituted  $C_{3-10}$ -cycloalkyl or  $C_{3-10}$ -cycloalkenyl; or, possibly, mono- or poly- halogen-, hydrogen-,  $C_{1-6}$ -alkyloxy-, aralkyloxy,  $C_{1-6}$ -alkyl-, and/or mono- or poly- halogen-  $C_{1-6}$ -alkyl-substituted substituted aryl or heteroaryl,

X stands for  $C_{1-6}$  alkyl,

$R^2$  means unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-,  $C_{1-6}$ -alkyl-,  $C_{1-6}$ -alkoxy- and/or hydroxy, substituted monocyclic aryl, bicyclic aryl or heteroaryl and

D N or  $C-R^3$ ,

E N or  $C-R^4$ ,

F N or  $C-R^5$  and

G N or  $C-R^6$ , in which case

$R^3, R^4, R^5$  and  $R^6$  stand for hydrogen, halogen or unsubstituted or, possibly, mono- or poly- halogen-substituted  $C_{1-6}$ -alkyloxy,  $C_{1-6}$ -alkyl,  $C_{1-6}$ -carboxyalkyl,

$R^7$  stands for hydrogen or  $C_{1-6}$  alkyl,

$R^9$  stands for hydrogen or  $C_{1-6}$  alkyl and

$R^{11}$  and  $R^{12}$  stand for hydrogen,  $C_{1-6}$  alkyl or form a ring, which can contain a further heteroatom,

in which case, if D is =N, E, F and G may not be simultaneously  $C-R^4$ ,  $C-R^5$  or  $C-R^6$  or D, E, F and G may not be simultaneously  $C-R^3$ ,  $C-R^4$ ,  $C-R^5$  or  $C-R^6$ , as well as their isomers and salts.

4. Compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 through 3, in which

A stands for the group = $NR^7$ ,

W stands for oxygen,

Z stands for a bond

R <sup>1</sup>	stands for, possibly, mono- or poly- halogen- and/or trifluoromethyl-, methoxy- and/or C <sub>1-4</sub> -alkyl substituted phenyl, chinolyl, isochinolyl, indazolyl or C <sub>5-6</sub> -cycloalkyl,
X	stands for C <sub>1-6</sub> alkyl,
R <sup>2</sup>	means pyridyl and
D	N or C-R <sup>3</sup> ,
E	N or C-R <sup>4</sup> ,
F	N or C-R <sup>5</sup> and
G	N or C-R <sup>6</sup> , in which case
R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> and R <sup>6</sup>	stand for hydrogen and
R <sup>7</sup> and R <sup>9</sup>	stand for hydrogen,

in which case, if D is =N, E, F and G may not be simultaneously C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> or C-R<sup>6</sup> or D, E, F and G may not be simultaneously C-R<sup>3</sup>, C-R<sup>4</sup>, C-R<sup>5</sup> or C-R<sup>6</sup>, as well as their isomers and salts.

5. Use of the compounds of the general formula I, in accordance with Claims 1 through 4 for the production of a medicament for the treatment of tumors, psoriasis, arthritis, like rheumatoid arthritis, hematoangioma, angiofibroma, diseases of the eye, like diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, kidney diseases, like glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombic microangiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, fibrotic diseases, like liver cirrhosis, mesangial cell-proliferative diseases, arteriosclerosis and nerve tissue injuries, inhibition of ascites formation, and suppression of VEGF-induced edemas.
6. Medicament, containing at least one compound in accordance with Claims 1 through 4.
7. Medicaments in accordance with Claim 6, for the treatment of tumors, psoriasis, arthritis, like rheumatoid arthritis, hematoangioma, angiofibroma, diseases of the eye, like diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, kidney diseases, like glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombic microangiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, fibrotic diseases, like liver cirrhosis, mesangial cell-proliferative diseases, arteriosclerosis and nerve tissue injuries, inhibition of ascites formation, and suppression of VEGF-induced edemas.

8. Compounds in accordance with Claims 1 through 4 with suitable formulation and support materials.
9. Use of the compounds of the general formula I in accordance with Claims 1 through 4 as KDR and FLT tyrosinekinase inhibitors.
10. Use of the compounds of the general formula I in accordance with Claims 1 through 4 in the form of a pharmaceutical preparation for enteral, parenteral and oral application.
11. Intermediates
  - A. 3-aminopyridine-2-carboxylic acid methyl ester,
  - B. N-isochinoline-3yl(3-aminopyridine-2-carboxylic acid amide,
  - C. 4-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrimidine-5-carboxylic methyl ester,
  - D. 3-[(4-pyridyl)methyl]amino-pyrazine-2- carboxylic methyl ester,
  - E. 3-pyridylmethylaminopyridine-2-carboxylic methyl ester,
  - F. 3-pyridylmethylaminopyridine-2-carboxylic acid,for the production of the compounds of the general formula I,
12. Compounds in accordance with Claim 11, for the production of a medicament for the treatment of tumors, psoriasis, arthritis, like rheumatoid arthritis, hematoangioma, angiofibroma, diseases of the eye, like diabetic retinopathy, neovascular glaucoma, kidney diseases, like glomerulonephritis, diabetic nephropathy, malignant nephrosclerosis, thrombic microangiopathic syndrome, transplant rejection and glomerulopathy, fibrotic diseases, like liver cirrhosis, mesangial cell-proliferative diseases, arteriosclerosis and nerve tissue injuries, inhibition of ascites formation, and suppression of VEGF-induced edemas.

eof